Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Poliklinik, München
Direktor: Prof. Dr. Kürten

Die Leukosen mit besonderer Berücksichtigung der Myeloblastenleukämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität München

Vorgelegt von

cand. med. Ernst Winckler

aus Gadderbaum bei Bielefeld

München 1936

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

Aus der Medizinischen Poliklinik, München
Direktor: Prof. Dr. Kürten

Die Leukosen mit besonderer Berücksichtigung der Myeloblastenleukämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität München

Vorgelegt von

cand. med. Ernst Winckler

aus Gadderbaum bei Bielefeld

München 1936

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München.
Dekan: Prof. Dr. H. Kürten.
Referent: Prof. Dr. H. Kürten.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis.

1. Geschichtlicher Überblick 5
2. Zur Ätiologie 9
   a. Die Infektionstheorie 9
   b. Radiologenleukämie 11
   c. Die Benzol- und Indolleukämie 12
   d. Fragen des Stoffwechsels und der Blutchemie 15
3. Ein Fall von Myeloblastenleukämie eigener Beobachtung 18
4. Leukämie und Vererbung 27
5. Zusammenfassung 34

1. Geschichtlicher Überblick.

Das Bild der Leukämie wurde im Jahre 1845 durch Virchow von anderen Krankheitsbildern der blutbildenden Organe und der Pyämie abgegrenzt. Virchow unterschied eine lienale und lymphatische Leukämie.

Durch Neumann kam eine dritte Leukämieform, die myelogene Form, hinzu. Zunächst schien diese Form die beiden Virchowschen Formen in sich aufzunehmen. Neumann hatte die Erkrankung des Knochenmarks bei der Leukämie festgestellt.

Eine Beobachtung, die später von Pappenheim und Ehrlich u. a. für die lymphatische und myeloische Leukämie bestätigt wurde.

Trotz aller Einzelerkenntnisse der pathologischen Anatomie und des Blutbildes konnte man bisher nicht zu einer einheitlichen Linie bei den Betrachtungen der Leukämien kommen.

Im „Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie" von Eichhorst aus dem Jahre 1887 findet sich eine Angabe, die uns deswegen besonders interessiert, weil sie die Leukämie vom Standpunkte der Vererbung betrachtet. Er schreibt:

> „In vereinzelten Fällen sind hereditäre Momente im Spiele gewesen. Casati beobachtete bei einem zehnjährigen Mädchen lienale Leukämie, dessen Großmutter und Vater an demselben Übel litten. Biermer fand das Leiden bei zwei Schwestern von drei und viereinhalb Jahren, Senator bei Zwillingen von eineinhalb Jahren. Ich selbst wurde vor einiger Zeit zu einer Konsultation nach Hannover gerufen. bei der es sich um einen zwölfjährigen Knaben handelte, dessen Vetter gleich ihm an hereditärer Leukämie litt, und kürzlich untersuchte ich ein Kind von vier Jahren mit Leukämie, dessen Bruder im Alter von zwölf Jahren an Leukämie verstorben war."

Derartigen Beobachtungen, die auf das Gebiet der Vererbung lenkten, schenkte man aber in den weiteren Jahren keine erhöhte Beachtung. Man suchte im Rahmen der Heilrichtung damaliger Zeiten nach Einzelerkenntnissen in der pathologischen Anatomie und der Hämatologie.

Dieses Streben führte im Jahr 1900 durch Naegeli zur Kenntnis der Myeloblastenleukämie als einer Unterart der myeloischen Leukämie.

Unter anderm konnte Naegeli in späteren Jahren beweisen, daß myeloisches Gewebe als myeloische Metaplasie auch außerhalb des Knochenmarks vorkommen kann. Es entstand die Anschauung, daß die Myelosen wie die Lymphadenosen Systemerkrankungen sind.

Heute kennzeichnet man die Leukämien nach den ebengenannten Bezeichnungen. Nach dem klinischen Verlauf unterscheiden wir akute und chronische Formen. Die akute Myelose nennen wir heute durchwegs nach ihren Zellen Myeloblastenleukämie.

Ursprünglich galten alle akuten Leukämien als lymphatische. Erst Naegeli stellte den Begriff der akuten Myelose auf.

Nach Naegeli kann das klinische Bild der akuten Myelose aus vollem Wohlbefinden plötzlich einsetzen. Es treten Gelenkschmerzen und Blutungen auf. Im Munde trifft man geschwürige Vorgänge, auf der Haut Petechien. Die Leber ist vergrößert. Die Knochen sind druckempfindlich. — Die verschiedenen Formen der hämorrhagischen Diathesen sind oft nicht leicht von der akuten Myelose wegen des Fehlens von Lymphdrüsenschwellungen und einer palpablen Milz zu unterscheiden.

Trotz aller Fortschritte der Hämatologie berichtet noch im Jahre 1932 Efremow über einen Fall akuter Myeloblastenleukämie, der klinisch als Werlhof aufgefaßt worden war. Erst die Sektion ergab die sichere Diagnose. Der Fall hatte 97 000 Leukocyten, von denen 90 % als Lymphocyten bezeichnet wurden.

Hirschfeld schreibt hierzu in der Medizinischen Klinik:

„Durch ihre typischen netzartigen Kernstrukturen und ihre vielen Nukleolen sind sie aber als Myeloblasten charakterisiert."

Die Schwierigkeiten des hämatopetischen Systems veranlassen uns, an dieser Stelle einmal kurz den derzeitigen Stand der hämatologischen Kenntnisse in Beziehung zur Myeloblastenleukämie zu umreißen.

Unsere Betrachtung wendet sich zunächst den Myeloblastenzellen zu.

Die Myeloblasten sind undifferenzierte Zellen vom Typus der Myelocyten. Es kommen viele Uebergänge von den nicht granulierten Myeloblasten zu den granulierten Myelocyten vor. Deswegen faßt man sie als Vorstufen der Myelocyten auf. Nach Friedrich v. Müller soll man nur dann von Myeloblasten sprechen, wenn man gleichzeitig Myelocyten und wenig granulierte Übergänge zu diesen findet. Die Myeloblasten geben meist die Oxydasereaktion und unterscheiden sich vor allem dadurch von den Lymphoblasten. Das Gesetz der allgemeinen Pathologie, daß die zunehmende Differenzierung einer Zellart hemmend auf deren Vermehrungsfähigkeit einwirkt, findet bei den Myeloblasten der Myeloblastenleukämie seine volle Bestätigung, genau wie bei den Zellen maligner Tumoren.

Diese Kenntnisse wurden in neuerer Zeit wesentlich durch hämatologische Erfahrungen ergänzt. Man hat neben den Myeloblasten in vielen Fällen Zellen festgestellt, zu denen man keine embryologischen oder normalen Zellen in Beziehung setzen kann. Es handelt sich um pathologische Zellen, die in der Reifung in Kern und Protoplasma nicht gleich fortgeschritten sind. Naegeli nennt sie Paramyeloblasten.

Mit dem Auffinden der Paramyeloblasten steht die Diagnose und damit der letale Ausgang fest. Wie die Erfahrung gelehrt hat, genügt nicht ein hoher Prozentsatz an Myeloblasten allein. Es kann sich dabei um einen akuten Schub einer chronischen Myelose handeln, wie vielfache Erfahrungen in der letzten Zeit gelehrt haben.

Bei den Paramyeloblastenleukämien ist die Feststellung gemacht, daß man im Blut neben einigen reifen Neutrophilen fast ausschließlich die pathologischen Paramyeloblasten findet. Zwischen diesen beiden Extremen finden sich kaum Uebergänge. Alle anderen Reifestadien, die man sonst bei Myelose findet, fehlen. Naegeli hat diesem Auseinanderklaffen den Namen „Hiatus leukämicus" gegeben. Es ist das sichere Zeichen einer akuten, ja sogar perakuten Myelose.

Eine Reihe von Veröffentlichungen zeigen jedoch, daß unsere heutigen klinischen Kenntnisse in vielen Fällen ein leukämisches Krankheitsbild nicht einwandfrei diagnostizieren konnten.

Unter den Pathologen finden sich heute Autoren, die für jede sichere Leukämiediagnose nicht nur einen differenzierten klinischen Befund fordern. Sie fordern sogar die Sicherung des klinischen Befundes durch den Pathologen.

So beschreibt Nordmann eine reife myeloische Leukämie, die mit einer Wucherung und Ausschwemmung unreifer Zellen geendet hat, die man deswegen mit Recht für Myeloblasten hielt, wenn sie auch eine negative Oxydasereaktion zeigten. Die anatomischen Befunde des Fallels gaben jedoch keinerlei Merkmale der myeloischen, sondern der lymphatischen Leukämie. Nordmann sieht darin den Beweis, daß die Diagnose „Myeloblastenleukämie" am Blutpräparat nicht ohne Bestätigung der myeloischen Verbände im histologischen Präparat sicher gestellt werden kann. Er hält die Diagnose „Myeloblast" nur dann für berechtigt, wenn auch in den blutbildenden Organen, im Gewebsverband, die Kennzeichen der myeloischen Leukämie nachgewiesen werden können. — Derselbe Autor veröffentlicht im gleichen Zusammenhange noch zwei weitere Fälle, von denen der eine die allgemein anerkannte Tatsache stützt, daß eine chronische Myelose mit einer akuten Myelose enden kann. Im anderen Falle hat Nordmann eine Uebergangsform zwischen den erwähnten Extremen beschrieben. Er schreibt:

> „Es gibt also unreife Leukämien, die sogar aus sicheren reifen myeloischen Leukämien hervorgehen, die die histologischen Merkmale der myeloischen Leukämie zeigen und solche mit den histologischen Merkmalen der lymphatischen Leukämie. Dazwischen gibt es Uebergangsformen."

Die pathologischen Befunde werfen Schatten auf alle klinischen hämatologischen Kenntnisse der Jetztzeit.

Auch in einem von Bloch veröffentlichten Fall war die Feststellung des leukämischen Prozesses nur durch die Sektion möglich. Es handelte sich um eine Agranulocytose mit weniger als 400 myeloischen Zellen, von denen aber ¾ Myeloblasten waren.

Jedoch die meisten pathologischen Forschungen haben den Nachteil, daß es sich bei ihnen immer um die Feststellung eines Endstadiums handelt, während doch wohl die ersten und kleinsten Anfänge der Leukämien ihren Ursprung in physiologisch vorkommenden Erscheinungen haben. Nur frühe Stadien, die irgendwie einer interkurrenten Krankheit erliegen, werden uns in der Frage der Ätiologie und der Pathogenese der Leukämien grundlegend weiterbringen.

Nachdem Jahrzehnte hindurch die Leukämien als Blutkrankheiten nur innerhalb des Blutsystems studiert sind, muß man feststellen, daß dieser Weg nicht zu einer endgültigen Klärung dieses eigenartigen Krankheitsbildes führen konnte. Beim Studium der Literatur zeigt uns die Vielheit der Theorien z. B. in der Frage der Ätiologie, wie weit wir noch von einer einheitlichen Auffassung entfernt sind. Eine ganze Reihe von Ursachen werden für die Leukämieentstehung verantwortlich gemacht, deren wichtigste ich hier streifen will.

2. Zur Ätiologie der Leukämien.

a) Die Infektionstheorie.

Die akuten Leukämien werden heute teilweise als Infektionskrankheiten von den chronischen Leukämien abgetrennt. Teilweise werden akute und chronische Leukämien in ihrem Wesen gleichgesetzt. D. h. für die akute Leukämie wird die Infektionstheorie abgelehnt. Die hohen Temperaturen, der oft zu erbringende Nachweis von Bakterien im Blut, die Neigung zu Haut- und Schleimhautblutungen werden von den Anhängern der Infektionstheorie angeführt.

Im Tierreich konnte Ellermann zuerst eine infektiöse Entstehung der Hühnerleukose nachweisen, wenn auch das Virus bis heute unbekannt ist. Seine Versuche wurden inzwischen durch neuere bestätigt.

Mit einem von einer akuten Myeloblastenleukämie gewonnenen Streptokokkenstamm gelang es Hülse in Versuchen an weißen Mäusen eine ausgesprochen myeloblastische Reaktion zu erzeugen. Ob dieser Infektion für die Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämie eine ursächliche Bedeutung beizumessen ist, steht noch dahin.

1934 berichtet W. Gohs über die Wirkung arteigener Knochen- und Knochenmarkszerfallprodukte. Durch wiederholte parenterale Einverleibung röntgenbestrahlter und in Glycerin aufbewahrter Knochen- und Knochenmarkszerfallstoffe gesunder Hühner entstanden bei Hühnern Blutbildungsveränderungen, die im Sinne der Erythrämie bzw. Anämie, wie auch Leukämie ähnlicher Zustände zu deuten waren. Beides war durch Einverleibung von Knochen-Knochenmark erkrankter Hühner auf gesunde Hühner zu übertragen.

Ullrich beschreibt Kinder, die sich von einem infektiös toxisch bedingten leukopenischen Vorstadium vorübergehend erholten und danach unter dem Bild einer akuten Leukämie starben. In diesen Fällen ist man wohl berechtigt, für den leukämischen Zustand das leukopenische Vorstadium heranzuziehen. Man muß hier doch wohl an eine veränderte Reaktionslage des hämatopoetischen Systems denken, die durch ein Anhalten oder ein Wiederaufflackern der infektiösen Noxe bedingt ist. Hier im Sinne Naegelis von einer sekundären Infektion zu sprechen, ist nahezu unmöglich.

Brogsitter hat auch Erwachsene mit einem gleichen Krankheitsverlauf wie Ullrich beobachtet.

Da man immer wieder Halsentzündungen und Affektionen der Mundhöhle bei leukämischen Prozessen, besonders bei akuten Leukämien beobachtet hat, fordert Naegeli heute zur Beurteilung dieser Erscheinungen eine sorgfältige Blutuntersuchung.

Kirch gibt eine Frau an, die mit gangrägnisierender Stomatitis unter agranulocytoseartigen Erscheinungen erkrankte, die an einer Myeloblastenleukämie starb und außerdem den interessanten pathologischen Befund einer nekrotisierenden Oesophagitis ergab.

Bloch veröffentlicht den Fall eines zwanzigjährigen Mannes mit Angina, dessen Blutbild die bereits erwähnte Agranulocytose zeigte. Während einer hinzutretenden Streptokokkensepsis, die heilte, wurde das Blutbild ganz normal, und der Patient schien vollkommen geheilt zu sein. Wir machen hier dieselbe Erfahrung, die man bei Leukämien wiederholt gemacht hat, daß eine pathologische Zellbildung beim Hinzutreten einer anderen Krankheit infektiöser Natur vollkommen normal wird. Der Patient erkrankte erneut mit einer nekrotisierenden Angina, die auf Grund eines leukämischen Prozesses ad Exitum führte.

Die Fälle von Kirch, Bloch und Ullrich machen uns eine sorgsame Beobachtung der Agranulocytose zur Pflicht. Vielleicht könnte man einmal auch auf diesem Wege in der Kenntnis des Krankheitsbildes und der Frage der Ätiologie der Leukämien weiterkommen.

Leukopenie und Agranulocytose, Vorstadien der Leukämie, Erfahrungen, die sich auch W. Büngeler bei seinen experimentellen Arbeiten mit Indol darboten, bedeuten beide eine Herabsetzung der Gesamtleukocytenzahl, sprechen beide für eine **infektiöse Grundlage der akuten Leukämie.** Denken wir weiter daran, daß die Versuche Ellermanns durch die Versuche Hülses und Gohs an Bedeutung gewonnen haben.

Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß ein Autor, wie J. H. Schulz, sich 1934 in der Zeitschrift „Therapie der Gegenwart" für eine primäre Knochenmarksschädigung bei der Agranulocytose ausspricht, die man doch auch wohl bei der Leukämie annehmen muß.

Die leukämischen Reaktionen bei Infektionskrankheiten und die sogenannten akuten Leukämien sind vielleicht als gleichsinnige Reaktionen aufzufassen. Der verschiedene Ausgang wird darauf zurückgeführt, daß eine vorwiegend leukämische Reaktion immunbiologisch minderwertig ist und daher zur Überwindung des Infektes nicht ausreicht. Es entwickelt sich eine „irreparable Störung" (F. v. Müller), ein nicht rückbildungsfähiger Dauerzustand einer Leukämie.

Hueper und Rüssel erklären im „Archiv für Innere Medizin" 1932 sich für die Versuche von Carrel und Ebeling, die nach ihrem Bericht im Blutserum eine antiproliferative Fähigkeit gegenüber Leukocyten und Lymphocyten nachgewiesen haben, wie Kaminer im Blutserum das Vermögen Carcinomzellen zu zerstören, nachgewiesen haben will. (Lexer Band II/1931). Hueper und Rüssel glauben nun nach ihren eigenen Untersuchungen an Gewebskulturen die enorme Zunahme der Leukocyten bei Leukämien

mit Alterationen der antiproliferativen Fähigkeit des Blutserums erklären zu können. Sie stellten bei Kaninchen mit wiederholten intravenösen Injektionen von leukämischen Leukocyten ein antileukocytisches Serum her, das in Gewebskulturen die proliferativen Eigenschaften normaler und leukämischer Leukocyten stark einschränkte. Sie erreichten durch Verwendung derselben in Dosen zu 10—20 ccm in vier Fällen von elf Fällen myeloischer Leukämie ausgesprochene Remissionen des Krankheitsbildes. Wir denken da an die Untersuchungen Ehrlichs, welche eine aktive Immunisierung bei Mäusen durch Verimpfen eines wenig virulenten Mäusecarcinoms gegenüber einer hochvirulenten Krebsmasse erreichten.

Es geht aber wohl nicht an, einen leukämischen Vorgang lediglich durch die Immunitätstheorie erklären zu wollen. Es sei denn, man brächte die anatomisch feststehenden Veränderungen am Knochenmark irgendwie damit in Zusammenhang.

b) Die Radiologenleukämie.

Im „**Handbuch der Hämatologie**" beschäftigen sich eine Reihe von Autoren mit der Radiologenleukämie. Hier steht vor allem die Tatsache fest, daß nicht jeder im Radiologenberuf stehende Volksgenosse an einer Leukämie erkrankt. Es wird bei dem Knochenmark genau dasselbe der Fall sein, wie z. B. bei den Lungen, die nach einer Infektion mit Tuberkelbazillen nur den Menschen zu einem Tuberkulösen machen, dessen Anlage ihn dazu befähigt, da nahezu jeder Mensch in seinem Leben irgendwann einmal eine tuberkulöse Infektion durchmacht. Die größere Häufung von Leukämiefällen im Radiologenberuf haben in Deutschland dazu geführt, daß alle diese Volksgenossen regelmäßigen Blutuntersuchungen unterzogen werden. Hier liegt nunmehr eine Möglichkeit, wie im Handbuch der Hämatologie erwähnt wird, die Entwicklung der Krankheit aus ihren kleinsten Anfängen heraus zu verfolgen, während man im allgemeinen nur Endstadien der Leukämie zur Beobachtung bekommt.

Nach unseren heutigen Kenntnissen über den Stoffwechsel der Leukämien könnte man die Möglichkeiten einer Frühdiagnostik erweitern, wenn man den Blutuntersuchungen Stoffwechselbeobachtungen anschlösse. Die noch offene Frage, ob und in welcher Weise die Strahlen bei der Entstehung der menschlichen Leukämie eine Rolle spielen, würde gleichzeitig gelöst werden (Halberstädter). Therapeutisch werden nun aber gerade Röntgenstrahlen in der Therapie der Leukämien verwandt. Similia similibus. Vielmehr als diese billige Erklärung kann man im Augenblick wohl nicht geben, denn alles andere stützt sich auf Vermutungen, da der therapeutische Angriffspunkt der Röntgenstrahlen nicht einwandfrei geklärt ist. Wirken die Röntgenstrahlen direkt auf das Knochenmark? Bewirken die Röntgenstrahlen eine Regulierung der hormonalen Einflüsse, denen man auch bei der Leukämieentstehung einen Wert beimißt?

c) Die Benzol- und Indolleukämie.

Ähnliche Verhältnisse wie bei der Radiologenleukämie finden sich bei einem anderen Therapeutikum der Leukämie, bei einem Kohlenwasserstoff, dem Benzol, dessen Besprechung wir uns jedoch erst nach der Beschäftigung mit den bekannten Arbeiten des Pathologen W. Büngeler zuwenden wollen, der seine Unsersuchungen mit einem anderen aromatischen Kohlenwasserstoff, dem Indol, angestellt hat.

Büngelers Versuche gründen sich auf Experimente, die er gemeinsam mit Fischer-Wasels anstellte. Die Autoren zeigten, daß regenerative Vorgänge, welche unter normalen Bedingungen ausnahmslos zu einer vollständigen Wiederherstellung führen, in einem großen Prozentsatz Ausgangspunkt einer Geschwulstbildung werden. Sie brachten die Tiere durch chronische Arsen- oder Teerzufuhr in den Zustand einer allgemeinen Geschwulstdisposition, auf Grund deren in ihrer Lokalisation bestimmte Tumorentwicklungen gelangen. Die **Allgemeindisposition zur Geschwulstbildung** war durch **Veränderung** des **Organstoffwechsels** zu erkennen, dagegen **nicht an morphologischen Organveränderungen.** Es fand, wie bei Tieren mit einem spontanen Mammacarcinom, eine Herabsetzung der Gewebsatmung und eine Erhöhung der aeroben und anaeroben Glykolyse statt. Die Autoren kamen auf den Gedanken, ob nicht bestimmte Stoffwechselprodukte des Menschen ähnliche Veränderungen von Atmung und Gärung hervorrufen, wie Arsen und Teer. Nachdem diese Annahme bestätigt war, begann Büngeler seine Untersuchungen über die Wirkung der chronischen Indolvergiftung auf den Organstoffwechsel. Versuche, wie sie Büngeler früher gemeinsam mit Fischer-Wasels durchgeführt hatte, und welche die Bedeutung der Regeneration für die Geschwulstbildung bewiesen haben sollen, führten bei diesen Untersuchungen nicht zur Entstehung von malignen Tumoren.

Dagegen fand Büngeler, daß eine längere Indolbehandlung bei den Tieren sehr eigenartige Veränderungen am Blut und an den blutbildenden Organen hervorruft. Es entwickelte sich bei einem großen Teil der Tiere im Anfang eine toxische Blutschädigung mit **schwerer Anämie und Leukopenie,** die nach Reduktion der Indolmenge zu einem gewissen Stillstand kam, wobei sich eine gallertige Atrophie des Marks und eine Atrophie der übrigen blutbildenden Organe entwickelte. Bei den Tieren, die diese schwere Schädigung überstanden, entwickelten sich reparatorische Wucherungen der blutbildenden Organe, die im Blutbild als Leukocytosen mit entsprechender Linksverschiebung erkennbar waren. — Bei noch längerer Indolzufuhr konnte bei einem hohen Prozentsatz der Versuchstiere die Entwicklung echter geschwulstartiger Wucherungen des blutbildenden Apparates in Form von Myelosen, Lymphadenosen und Lymphosarkom festgestellt werden.

Bei 97 Versuchstieren sah Büngeler in 17 Fällen geschwulstförmige Wucherungen der blutbildenden Organe. Bei mehreren Tieren konnte Büngeler im Verlauf des Versuches die direkte Entwicklung einer Leukämie aus einer regenerativen Leukocytose beobachten. Bei den Versuchstieren wurde zunächst eine Anämie beobachtet, an die sich eine Leukopenie anschloß, die sich aus einer Atrophie des Knochenmarks teilweise mit amyloider Degeneration ergeben hatte. Während bei den schon erwähnten 17 Tieren die Atrophie zu geschwulstförmigen Hyperplasien des blutbildenden Gewebes führte.

Neuerdings hat Büngeler ganz kurz über die Bedeutung der im Körper gebildeten aromatischen Substanzen für das Blut und die blutbildenden Gewebe an Hand von einwandfrei beobachteten Kranken einer Frankfurter Klinik berichtet. Er ist dabei zu ähnlichen Ergebnissen gekommen wie bei der künstlichen Zufuhr aromatischer Substanzen.

Da Büngeler unter den gleichen Versuchsbedingungen, mit denen Fischer-Wasels Carcinome erzeugte, in nahezu 25% der Versuchstiere leukämische Zustände bekam, glaubt er hieraus den Schluß ziehen zu dürfen, daß **die Leukämien zu den geschwulstförmigen Wucherungen** gehören. Diese Annahme stützt er durch Stoffwechselbeobachtungen. Wie die malignen Geschwülste zeigen nämlich die blutbereitenden Organe der Versuchstiere eine niedrigere Atmung und eine große Milchsäurebildung.

Naegeli und andere Autoren haben gegen die schon von Ribbert vertretene Auffassung, die die Leukämie den Neubildungen zuweist, Einwendungen erhoben. Sie weisen darauf hin, daß die Metastasen bösartiger Tumoren bald hier, bald dort in fremdem Gewebe auftreten, daß es sich bei den Leukämien aber offenbar um eine systematische Ausbreitung des Prozesses handelt. Hiergegen wandte sich bereits F. v. Müller. Er hält die Einwände nur teilweise für berechtigt. Er denkt dabei an die Lymphosarkome von Kundrat, an das Lymphosarkom von Paltauf, an die multiplen Myeloblastome, die Lymphocytoblastome und das Chlorom. Diese Blastome des Knochenmarks und des lymphatischen Apparates sind nur auf bestimmte Gewebsarten beschränkt und gehen nicht selten mit einem leukämischen Blutbild einher.

Bei den Kohlenwasserstoffleukämien sind weitere Veröffentlichungen in der Literatur über die Erzeugung extra-medullärer Blutbildung und Leukämie ähnlicher Bilder durch chronische Vergiftungen mit blutschädigenden Substanzen von Wichtigkeit. Moronow erzielte durch Behandlung mit Abkömmlingen des Benzols schwere Anämien mit Leukocytosen. Er fand dabei eine ausgesprochene Hyperplasie des Knochenmarks mit besonderer Vermehrung der weißen Blutzellen. Dabei erörtert Moronow den möglichen Zusammenhang von Anämie und Leukämie erzeugenden Giften.

Lignac glaubt den Einfluß des Benzols bei Menschen und Tieren für die Leukämieentstehung bewiesen zu haben. Er stellt geradezu die Forderung auf, daß der Benzolarbeiter in bezug zu der Leukämie gerade vor kleinen Mengen Benzols geschützt werden muß, ganz abgesehen von den Gefahren durch große Mengen Benzols. — Auf der anderen Seite sehen wir wieder die therapeutische Verwendung des Benzols bei der Leukämiebehandlung. Ein Versuch einer Erklärung ist mir nicht bekannt geworden. 1911 hat Selling festgestellt, daß bei Benzolvergifteten die Zahl der Leukocyten sehr abnahm. Dies führte zur Einführung des Benzols in die Leukämietherapie.

In der letzten Zeit hat nun aber gerade die chronische Benzolvergiftung Bedeutung erlangt. In den Gummifabriken wird es als Lösungmittel für Kautschuk verwendet. Die Gefahr des Benzols liegt in seiner Einatmung in Dampfform. Wir atmen das Benzol als Kohlenwasserstoff ein, der uns z. B. auch in den Autoauspuffgasen und in den Limusinen wieder begegnet, in denen er bei überfülltem Tank und bei erhitztem Motor in besonderer Weise zu finden ist, und dort die bekannte sogenannte „Limusinenkrankheit" hervorruft. Denken wir einmal an die Unzahl von Selbstfahrern in Deutschland. — Wie bei der Leukämie findet sich bei der chronischen Benzolvergiftung eine Vermehrung des Blutfettes.

Nach Keeser sind bei der Benzolvergiftung Störungen der Blutbildung und Blutzusammensetzung bekannt. Blutarme, Herzkranke, junge Personen und schwangere Frauen sollen nachgewiesenermaßen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Benzol haben.

Bei einer nochmaligen Erhebung der Vorgeschichte meines Falles stellte ich fest, daß die Patientin 4 Wochen vor der Einlieferung in die Klinik auf einer längeren Autofahrt in einem geschlossenen Wagen Kopfschmerzen und Nasenbluten, d. h. die Symptome der Limusinenkrankheit bekam. Wenn ich diesen Tatbestand zunächst als ein Frühsymptom der Myeloblastenleukämie wertete, so möchte ich ihn doch in diesem Zusammenhang erwähnen. Denn wir werden wohl annehmen können, daß bei unserer Patientin eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Benzoldämpfen bestand. Bei der Unzahl von Autofahrern müßte man einmal dieser Beobachtung heute im Rahmen der Erfahrungen mit Kohlenwasserstoffen eine vermehrte Aufmerksamkeit schenken.

Unter Umständen lassen sich einmal die Kenntnisse Büngelers mit den immunbiologischen Vorgängen im Blutserum verbinden. Wir dürfen annehmen, daß seitens des hämatopoetischen Systems die Fähigkeit besteht, auf gewisse Reize, z. B. Strahlenschäden und Benzoldämpfe mit einer starken Zellproduktion zu antworten. Man könnte sich denken, daß die antiproliferative Fähigkeit des Blutserums in normalen Fällen dieser vermehrten Zellproduktion gewachsen ist, ja oft sogar derartig gesteigert wird, daß es zu einer Senkung der Zellzahl unter die Norm kommen kann. (Leukopenie und

Agranulocytose. Nach Büngelers experimentellen Arbeiten müßte dann gleichzeitig eine Atrophie des Knochenmarks vorliegen. In anderen Fällen aber ist die antiproliferative Fähigkeit des Blutserums Dauerschädigungen nicht gewachsen. Die Fähigkeit ist im Laufe der chronischen Einwirkung der Schädigung erlahmt. Die Reaktionsbereitschaft des Gewebssystems ist aber weiter gesteigert geblieben und beantwortet seinerseits die Reize mit einer geringeren Entwicklungstendenz der gewucherten Zellen. Nach Büngelers Studien müßten wir in diesem Falle eine regenerative Wucherung des Knochenmarks annehmen.

Im Gegensatz zu den Schädigungen im Radiologenberuf wollen wir an dieser Stelle festhalten, daß Veränderungen in der Blutbildung und Blutzusammensetzung durch Kohlenwasserschäden hervorgerufen werden, Schädigungen, die auf den Atmungswegen in den Organismus eingedrungen sind, ausgenommen die Indoleinspritzungen Büngelers. Wir sahen jedoch gerade Veränderungen der Luftwege, wie Entzündungen des Halses und der Mundhöhle bei leukämischen Prozessen. Wir werden noch im Laufe unserer Arbeit mehrere Fälle angegeben finden, die selbst oder in ihren Familien mit Affektionen der Lungen zu tun hatten.

Nach den Forschungen Lignacs, Keesers und Büngelers sollte man gemäß den Bestimmungen im Radiologenberuf auch den Blutbildern der Volksgenossen eine erhöhte Aufmerksamkeit schenken, die regelmäßig den Einwirkungen von Benzoldämpfen ausgesetzt sind, und auch hier Stoffwechselbeobachtungen anstellen. Werden beide Schädigungen, Strahlen- und Kohlenwasserstoffe, zu demselben Angriffspunkt im Organismus führen?

Für die Benzoltherapie erhebt sich die Frage, wie auch für die therapeutische Verwendung der Röntgenstrahlen, ob ihre Wirkung in einer Steigerungsmöglichkeit der antiproliferativen Fähigkeit des Blutserums liegt, oder ob sie für eine Zeitlang in therapeutischen Dosen eine direkte Zelltötung bewirken — Bestrahlung maligner Tumoren — bzw. die Reaktionsbereitschaft des Gewebssystems zu hemmen vermögen?

d) Fragen des Stoffwechsels und der Blutchemie.

Da die Fülle der Theorien über die Entstehung der Leukämien zeigt, daß das einseitige Studium des Blutsystems nicht zum Ziele führt, so sucht man heute auch auf anderen Wegen dem Leukämieproblem näher zu kommen. F. v. Müller teilt zwei klinische Beobachtungen mit, bei denen Jahre vor der Erkennung der Leukämie eine **gesteigerte Harnsäureausfuhr** zu erkennen war, die selbst bei purinfreier Kost erhalten blieb.

Büngeler erkannte, wie wir schon sahen, bei seinen experimentellen Arbeiten eine Allgemeindisposition zur Leukämie nicht an morphologischen Organveränderungen, sondern an Veränderungen des Organstoffwechsels.

Wir ersehen die Wichtigkeit der Fragen des Stoffwechsels bei der Leukämie und wollen uns ihnen deswegen in einem kurzen Abriß zuwenden. Vielleicht können sie uns einmal eher und besser als die Blutuntersuchungen in den ätiologischen Forschungen über die Leukämien weiterbringen, weil sie eine frühere Erkennung der Leukämien gewährleisten.

Man kennt bei leukämischen Erkrankungen eine Reihe Stoffwechselveränderungen, die man sicherlich auch zur Frühdiagnostik heranziehen könnte. Die Notwendigkeit der Heranziehung dieser Kenntnisse ergibt sich weiter aus diagnostischen Schwierigkeiten heraus. Seit Hirschfeld zum erstenmal in Schittenhelms „Handbuch für Blutkrankheiten" darauf aufmerksam gemacht hat, daß akute Leukämien mit normalen und subnormalen Leukocytenwerten beobachtet worden sind, darunter auch die myeloische Leukämie ohne leukämische Blutveränderung. —

Hyperplasie auf der einen Seite und vermehrter Gewebsuntergang auf der andern Seite herrschen bei der Leukämie.

Ein annäherndes Maß für den Gewebsuntergang ergibt uns wohl die vermehrte Harnsäureausscheidung. Man wird dahinter mit Recht auf Grund des klinischen Bildes der Leukämie krankmachende Eigenschaften vermuten können. Die wohl nur systematisch wirkenden Röntgenbestrahlungen zeigen nur dann eine merkbare Besserung des Allgemeinbefindens, wenn neben Zurückgehen der Neubildung auch eine Verminderung der Harnsäureausscheidung stattfindet. Naegeli:

> „Niedrige Leukozytenwerte sind nur dann günstig, wenn Allgemeinbefinden und Harnsäuremengen, also Zellzerfall und Neubildung gering sind. Hohe Harnsäurewerte sind prognostisch schlecht. Sie beweisen starken Zelluntergang bei starker Neubildung oder starken Zerfall der Körperzellen überhaupt."

Nach erfolgreichen Röntgenbestrahlungen kann man gleichzeitig mit dem Sinken der Harnsäurewerte ein Abflauen der hohen Leukocytenzahlen sehen und ein Kleinerwerden der Grundumsatzwerte, deren Erhöhung Grafe zum erstenmal bei der Leukämie nachwies.

Bürger hat bis 1933 acht Fälle nachgeprüft, von denen zwei Steigerungen zwischen 80 und 90% zeigten, ein Fall zwichen 70 und 80%, ein Fall zwischen 50 und 70% und vier weitere Steigerungen zwischen 25 bis 50% aufwiesen. Der Autor konnte jedoch während seiner über Monate sich hinziehenden Dauerbeobachtungen keinen Parallelismus zwischen Stoffwechselsteigerung und Leukocytenzahlen feststellen. Ähnlich den bei der Harnsäure gefundenen Verhältnissen sagt Kirch bei seiner Besprechung der Erfolgskontrolle der Bestrahlung von Leukämien:

> „Ein dauerndes Hochbleiben des Grundumsatzes trotz Absinken der Leukocytenzahlen gibt eine schlechte Prognose für die Bestrahlungsbehandlung, während umgekehrt das Normal-

werden des Grundumsatzes selbst bei dauernd erhöhter Leukocytenzahl nach unseren bisherigen Erfahrungen ein günstiges Zeichen darstellt."

Auf jeden Fall steht eine Erhöhung der **Grundumsaztwerte**, wie der Harnsäureausfuhr bei der Leukämie fest. Dasselbe ist jedoch auch bei anderen Erkrankungen der Fall. Wird es aber bei ihnen ebenfalls vor der Manifestation der Erkrankung feststellbar sein, wie z. B. Fr. v. Müller in zwei klinischen Beobachtungen schon Jahre vor dem Auftreten der Leukämie eine gesteigerte Harnsäureausfuhr feststellte?

Man muß jedoch bei der Verwertung der Stoffwechselerfahrung zur Frühdiagnose der Leukämie erst alle anderen Möglichkeiten der Grundumsatzsteigerung ausschalten, wie auch die Krankheiten, die von einem vermehrten Kernzerfall begleitet sind.

Die Ergebnisse über das **Verhalten der Phosphate und des Blutchlors**, die sich in der Literatur finden, lassen sich heute noch nicht verwerten. Sie bedürfen noch der Erweiterung und Erhärtung.

Der **Fettgehalt des Blutes** bei der Leukämie steht als relativ hoch fest. Ebenso ist das Blutfett bei der chronischen Benzolvergiftung vermehrt. Von der Zahl der weißen Blutkörperchen bei der Leukämie weiß man, daß sie 6—7mal soviel Gesamtfett als die roten Blutkörperchen enthalten.

Jürgens und Spehr haben neuerdings eine **Erhöhung des Blutoxalsäurespiegels** bei Leukämie angegeben.

Auf Grund mehrerer Veröffentlichungen, besonders der von v. Müller, haben wir in den Stoffwechselbeobachtungen einen Weg an der Hand, eine Leukämieerkrankung von ihren **ersten kleinsten Anfängen** an zu beobachten, während wir bis heute unsere Kenntnisse mehr oder weniger bei den **letzten Stadien der Krankheit** sammeln mußten. Hieraus erklärt sich wohl zum Teil die noch heute herrschende Unsicherheit auf dem Gebiet der Leukämie. In dem nun folgenden Fall einer Myeloblastenleukämie handelt es sich um die Beobachtung eines Endstadiums einer Leukämie.

3. Ein Fall von Myeloblastenleukämie eigener Beobachtung.

Nach unsern Ausführungen über den hämatologischen und pathologisch-anatomischen Befund der Leukämien müssen wir alle früheren Veröffentlichungen über myeloblastische Leukämien mit Vorsicht betrachten, sofern die klinische Diagnose nicht durch den pathologisch-anatomischen Befund gesichert wurde. Diese Voraussetzung wird in der folgenden Krankengeschichte erfüllt.

Vorgeschichte:

Die 23jährige Patientin erkrankte vor einigen Wochen auf einer längeren Autofahrt in einer Limusine an Kopfschmerzen und Nasenbluten. Daheim traten später rheumatische Beschwerden und punktförmige Blutungen auf. Eine Woche vor Einlieferung in die Klinik trat plötzlich heftiges Nasenbluten auf, das mit eintägiger Pause bis jetzt nicht mehr ganz aufhörte. Dazu gesellte sich eine starke Menstruationsblutung.

Befund:

Es fanden sich Petechien an den beiden Extremitäten, blutigborkiger Belag der Mund- und Rachenschleimhaut. Die Mandeln und die Drüsen waren nicht vergrößert. Die Leber stand palpabel zwei Finger unter dem Rippenbogen. Die Milz war fühlbar und weich. Im übrigen kein wesentlicher Befund.

Verlauf:

Der Blutstatus vom Tag der Aufnahme lautet:

Hb. 33%, Ery. 2170000 Leuko. 26100, Fi. 0,78 Thromb. 23500, Stammzel. 87,5%, neutr. und eosin. Myeloc. je 0,5%, Neutroph. 4%, Eosin. 1%, Mono. 5%, Übergang. 1%, Lympho. kl. 2,5%, Lympho. gr. 2%.

„Von den 87% pathologischen Zellen zeigen die meisten gar keinen oder einen ganz kleinen Protoplasmasaum, ein Teil der Zellen weist ein stark basophiles Protoplasma auf. In einigen Zellen ist Vacuolenbildung im Kern ähnlich den Myeloblastenkernen wahrzunehmen."

Die Oxydasereaktion war positiv.

Die Temperaturen betragen 39,3—38 Grad und ergeben eine septische Kurve. Die Nasenblutung steht.

Am 9. 7. beginnt die Patientin zu delirieren. Die Temperatur beträgt 37—40,5 Grad. Es tritt erneut eine starke Blutung aus der Nase auf.

Am 12. 7. lautet der Blutstatus:

Hb. nicht meßbar, Ery. ——, Leuko. 24 000, Stammzellen 98%, Neutr. 1%, kl. Lympho. 1%, Am Tag darauf trat der Exitus ein.

Pathologisch-anatomischer Bericht:

Leukämische Infiltrate in der Leber, großknotig in den Nieren. Petechiale Blutungen in Haut, Darmserosa, Perikard, Endokard, Magen und rechten Nierenbecken. Ausgedehnte Blutungen in der Zona spongiosa des Femur. Anämie der Haut und Organe. Gangränöser Zerfall der Mandeln und der Submaxillardrüsen.

Ein Abstrich aus dem Knochenmark des lk. Oberschenkels ergab nur Stammzellen, also Myeloblasten.

In dieser Krankengeschichte sprechen im Einklang mit dem im Anfang dargelegten Stande der Wissenschaft folgende Punkte für eine Myeloblastenleukämie:

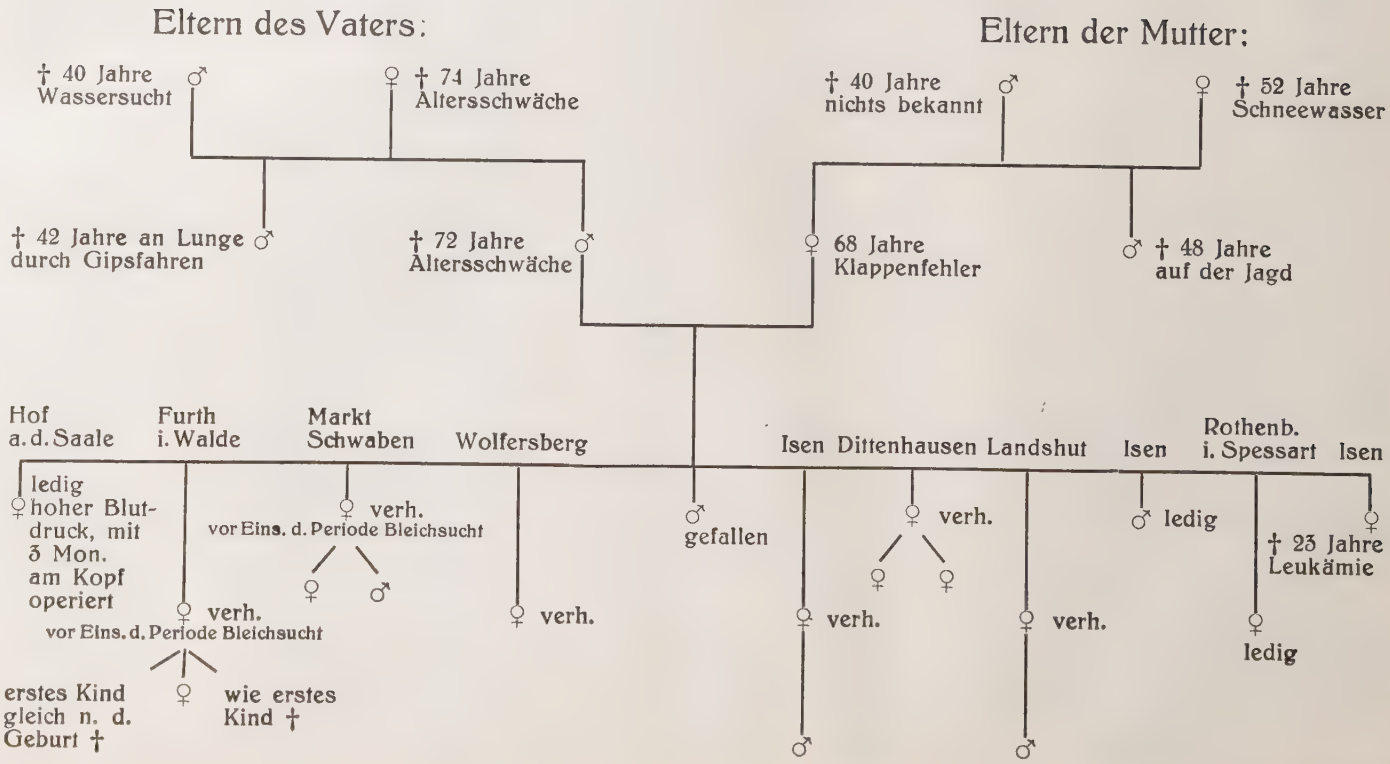
Die Gelenkschmerzen, die Blutungen in die Haut und Schleimhaut, der gangränöse Zerfall der Mandeln, die Lebervergrößerung, die septische Fieberkurve.

Die Diagnose, daß es sich im Blutbild tatsächlich um Myeloblasten gehandelt hat, wird durch die in den Zellen beobachtete Vacuolenbildung im Kern „ähnlich den Myeloblastenkernen" und die positive Oxydasereaktion gesichert. Außerdem zeigen unsere Blutbilder eine Abweichung im Sinne des „Hiatus leukämicus". Die Bilder zeigen stetig ein Fehlen der verschiedenen Zellformen.

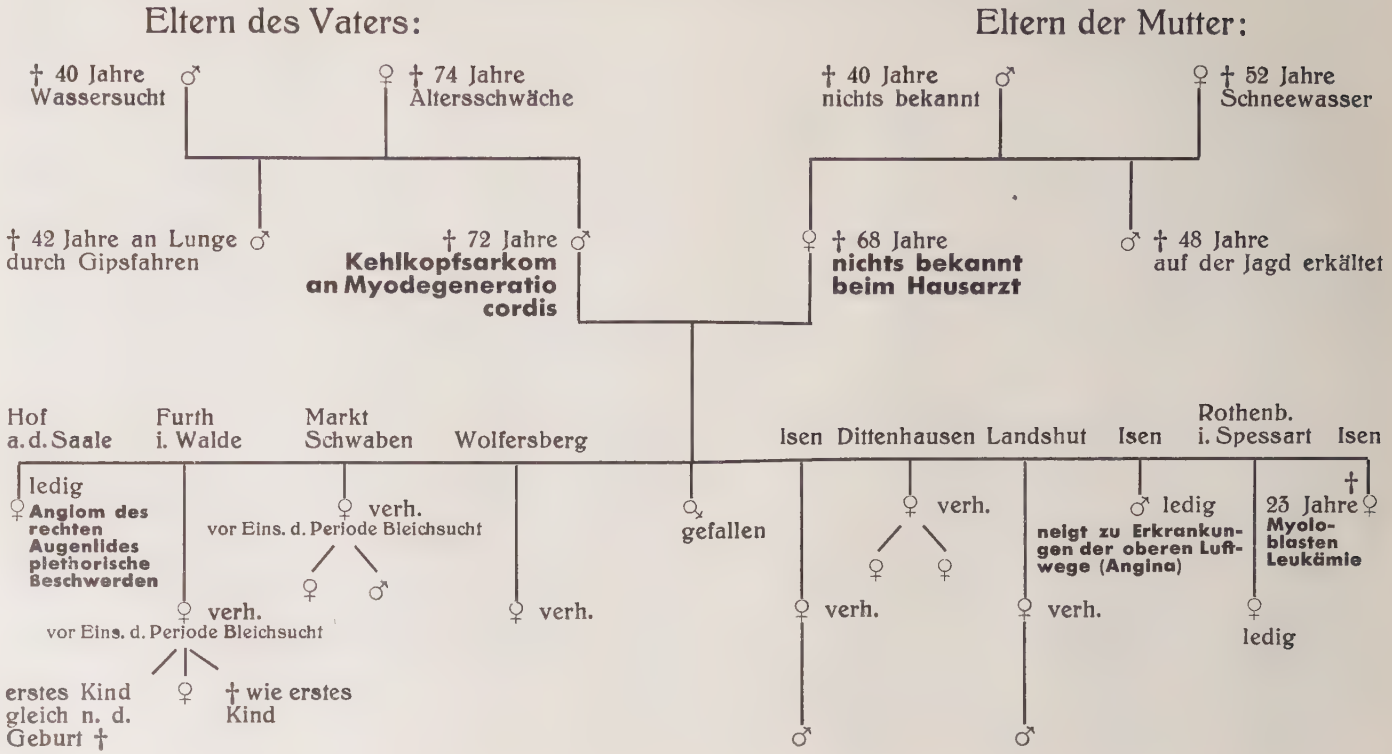
Die klinische Diagnose „Myeloblastenleukämie" wurde durch den Nachweis der pathologischen Zellen im histologischen Verband gesichert.

Die Veröffentlichungen über Leukämien der letzten drei Jahre befassen sich oft mit der Frage einer erblich angelegten Leukämie. Deswegen haben wir in unserm Fall, wahrscheinlich erstmalig, den Versuch gemacht, einen Leukämiestammbaum aufzustellen, um an ihm die Schwierigkeiten aufzuzeigen, die sich bei derartigen Erhebungen ohne aktenmäßige Unterlagen und autoptische Befunde ergeben. Eine Berechtigung zu solchen Arbeiten, die die Leukämie unter dem zusammenfassenden Gesichtspunkte der Vererbung sehen, ergibt sich allein schon aus der Vielfältigkeit der Ansichten auf diesem Gebiet und der bis dahin unbeachtet gebliebenen, eingangs erwähnten Angabe Eichhorsts.

Stammbaum I nach Angabe der Familie.



Stammbaum II nach erreichbaren ärztlichen Angaben.



Ohne der Bleichsucht der beiden Schwestern einen besonderen Wert beizumessen, berührt es jedoch eigenartig, daß gerade einer von diesen beiden gleich nach der Geburt zwei Kinder starben. Nach den heutigen Kenntnissen über die angeborene Leukämie erscheint es deshalb für die Zukunft wünschenswert, wenn in derartigen Fällen durch eine Autopsie die Todesursache geklärt würde.

Bei einem meiner Besuche traf ich zufällig fünf Geschwister und drei Neffen der Patientin an. Die Neffen machten einen gesunden, kräftigen Eindruck. Von den vier anwesenden Schwestern waren zwei ausgesprochen schmale, blasse, asthenische Typen. Eine Schwester fiel besonders durch eine Blaufärbung der Lippen auf, die nicht durch eine vorher genossene Speise bedingt war. Im übrigen bot sie aber ein frisches Aussehen und war die Schwester, der gleich nach der Geburt zwei Kinder gestorben waren. Es war unmöglich, die Todesursache festzustellen.

Die mir durch die Familie gemachten Angaben des Stammbaumes suchte ich nach Möglichkeit durch wirklich sichere und brauchbare Berichte zu unterbauen. Um nun einmal ein Bild zu vermitteln, wie wenig Ärzte und Krankenhäuser uns heute noch bei einer erbbiologischen Bestandsaufnahme unterstützen können, und wie notwendig die grundsätzliche erbbiologische Bestandsaufnahme geworden ist, möchte ich im Wortlaut die mir erreichbaren Berichte folgen lassen:

Bericht 1:

Der Hausarzt, der auch die Patientin in die Münchener Medizinische Poliklinik überwiesen hatte, schreibt:

„Über den angeblichen Herzfehler der Witwe A. kann ich Ihnen leider keine Auskunft geben, da sie noch nie in meiner Behandlung gewesen ist. Der Vater der J. A. hatte Kehlkopfsarkom. Der Sohn Leonar neigt zur Erkrankung der oberen Luftwege (Angina). Über die anderen Mitglieder der Familie kann ich Ihnen leider keine Angaben machen. Herr A., der im Dezember 1933 starb, litt an Myodegeneratio cordis. Wie mir bekannt ist, war die Familie A. sehr zahlreich und eine besondere Neigung zu Krankheiten nicht festzustellen."

Dieser Bericht des Hausarztes kann unseren Stammbaum nur durch wenige Einzelheiten vervollständigen. Dem Herzfehler der Frau A. können wir auf Grund der Angaben des Hausarztes keinen besonderen Wert beimessen. Da Naegeli und andere Autoren immer wieder auf den Zusammenhang von Leukämie und Angina hinweisen, erfordert mithin die Neigung zu Anginen des Bruders unserer Patientin einige Beobachtung.

Bericht 2:

Es handelt sich um die älteste Schwester der Patientin, die mit einigen Monaten im Haunerschen Kinderspital am Kopf

operiert wurde. Die Krankengeschichte aus dem Jahre 1894 lautet:

„**Diagnose:** Angiom des rechten Augenlides. **Anamnese:** In der Familie bis jetzt keine angeborenen Abnormitäten oder Muttermale gefunden worden. **Status praesens:** Prominente Telangiektasie."

Die Operation lag also 40 Jahre zurück, und doch schien es erst so, als ob ich diesen Bericht nicht mehr bekommen könnte, da man im Spital zunächst annahm, aus dieser Zeit keine Krankengeschichte mehr zu besitzen. Wie wird es aber nun wohl sein, wenn man einmal 50 Jahre zurückfragen will und sich dann noch vielleicht an ein kleines Landkrankenhaus wenden muß?

Wir ersehen also, wie wenig uns selbst Krankenhäuser bei einer zurückgreifenden Bestandsaufnahme nützen können. Wir erkennen, daß **möglichst schnell der „Status praesens" des deutschen Volkes in gesundheitlicher Hinsicht** aufgenommen werden muß.

Über das Angiom schreibt Lexer:

„Bei Angiomen handelt es sich häufig, sowohl bei angeborenen als später aufgetretenen Formen um Vererbung."

Bericht 3.

Ein Arzt aus Hof schreibt über die älteste Schwester:

„Bei M. A. machte ich seinerzeit einen Aderlaß, ungefähr 150 ccm wegen plethorischer Beschwerden, auf Wunsch. Von einer Blutbildveränderung fielen keine klinischen Erscheinungen auf. Wegen fehlenden Verdachtes wurde natürlich kein Blutbefund erhoben."

In Kenntnis der Familiengeschichte — die Blutabnahme fand nach dem Auftreten der Myeloblastenleukämie statt — hätte der Arzt mit der Blutabnahme sicherlich auch ein Blutbild verbunden, das vielleicht irgendeine kleine pathologische Abweichung gezeigt hätte. Der Gesundheitspaß, der zwar umstritten ist, könnte hier eine Lücke schließen.

Die erbbiologische Bestandsaufnahme wird wohl gerade dann für unsere Kenntnisse über die Leukämie fruchtbar werden, wenn wir in allen Familien, in denen einmal eine Erkrankung des hämatopoetischen Apparates stattgefunden hat, die Blutbilder in unsere Bestandsaufnahme einreihen.

Der Bericht 3 zeigt, daß die M. A. nicht laut ihrer Angaben einen zu hohen Blutdruck hat, sondern plethorische Beschwerden.

Nach den eingezogenen Berichten können wir den Stammbaum, den uns die Familie vermittelte, nur wenig verbessern. Vergleichen wir einmal Stammbaum 1 und 2.

Betrachtet man die Stammbäume vom Standpunkt der Leukämie aus, so muß man eingestehen, daß sie für die Erforschung der Leukämie nichts Wesentliches zu bringen scheinen. Wenn im Stammbaum einiges aufgeführt ist, was heute nebensächlich und wertlos

erscheint, so können wir bei dem Dunkel, das heute noch über der Leukämie liegt, nicht wissen, inwieweit uns vielleicht später einmal das heute als unwesentlich Erscheinende w e s e n t l i c h erscheint.

In unserm Stammbaum fällt eine gewisse Frühsterblichkeit auf. Sowohl von väterlicher wie mütterlicher Seite besteht in der Erbanlage eine Widerstandslosigkeit gegen Affektionen der Lunge. Die Großmutter starb mit 52 Jahren, nachdem sie in ihrem mit Schneewasser gefüllten Keller gewesen war. Der Bruder der Mutter starb mit 40 Jahren an einer Lungenerkrankung, die er sich durch seinen Beruf, Gipsfahrer, zugezogen haben sollte.

In diesem Zusammenhang möchte ich noch auf den asthenischen Typ in der Familie hinweisen, von dem wir eine leichte Anfälligkeit für Tuberkulose erkennen.

Wir finden also in unserem Stammbaum eine gewisse Frühsterblichkeit an Lungenerkrankungen, die wir wohl als Tuberkulose annehmen dürfen. Wegen der Häufigkeit der Tuberkulose bedeutet dies an sich nichts besonderes, jedoch wurde ich beim Studium der Literatur auf Arbeiten aufmerksam, die ein Zusammenfallen der Leukämie mit der Tuberkulose zeigen..

A m b r o s gibt in seiner Dissertation über einen Fall von akuter Leukämie an, daß ein Bruder des Patienten als Student an einem Lungenleiden starb, der Vater mit 37 Iahren (?) an einer unbekannten Krankheit. In der Jugend bestand Nasenbluten bei allen Brüdern, während der Patient hämorrhagische Diathese sein ganzes Leben lang behielt.

F r i t z e schreibt in seiner Dissertation:

> „Vater und Schwester des Patienten sind an Lungenleiden gestorben." Der Patient selbst hatte eine subakut endigende Tuberkulose, Phtise. Er sagt: „Ganz unerhört wäre eine solche Komplikation mit der Leukämie keineswegs. Denn unter den 94 Fällen E h r l i c h s fand sie sich zwölfmal als Tuberkulose der Lungen, der Leber, der Nieren und des Darmkanals."

Die D i s s e r t a t i o n von Fr. G ü n z b u r g zeigt in der Anamnese eine Knochentuberkulose der Schwester, während die Großmutter aus einer tuberkulosebelasteten Familie stammte.

Die einen Autoren sprechen sich für einen Zusammenhang von Leukämie und Tuberkulose aus, die anderen Autoren sprechen dagegen. Die ersten halten die Leukämie für die Folge der Infektion, in diesem Falle der Tuberkulose. Die letzteren halten wegen der Häufigkeit der Tuberkulose ein Zusammenfallen mit der Leukämie für nichts besonderes. Einige von ihnen behaupten, daß es sich bei den Fällen von Leukämie mit Bildern der Tuberkulose nicht um tuberkulöse Veränderungen, sondern um tuberkuloseähnliche Erscheinungen handle.

Diesen Streit der Meinungen wird im Laufe der Jahrzehnte mit Sicherheit auch einmal die erbbiologische Bestandsaufnahme klären,

wenn wir bei den Leukämiestammbäumen unser besonderes Augenmerk auch der Tuberkulose zuwenden. Gerade bei der Tuberkulose kennen wir bereits den endogenen Faktor. Bei den Feststellungen des Zusammenfalls von Leukämie und Tuberkulose erhoben sich die Fragen:

Handelt es sich bei der Leukämie, wie es früher angenommen wurde, um eine abgeschwächte Tuberkulose? Ist der Tuberkulose eine besondere spezifische ätiologische Bedeutung für die Erkrankung des hämatopoetischen Apparates beizumessen? Kommt der Tuberkulosebazillus als solcher als Erreger der Leukämie in Betracht, wie es schon angenommen wurde?

Nach Beantwortung dieser Fragen wird man geklärt haben, ob ein Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Leukämie besteht. Man wird der Frage, ob die Leukämie eine sekundäre Folge auf andere Infektionskrankheiten ist, nähergekommen sein, wohin uns auch die Arbeiten Ulrichs, Blochs usw. lenken.

Dem widersprechen aber gerade wieder die Autoren, die behaupten, daß es sich bei den wenigen eindeutigen Fällen von Leukämie mit Tuberkulose um eine sekundäre Infektion mit Tuberkelbazillen handle. Es herrscht hier also eine Fülle von Anschauungen, die dringend einer Erklärung bedürfen. Man könnte an die Möglichkeit denken, daß ein Mensch mit einer ererbten tuberkulösen Anlage leichter von einer Leukämie befallen wird, als ein anderer Mensch. Oder in Anlehnung an die Gedankengänge Büngelers könnte es vielleicht so sein, daß eine Lungenaffektion eine Allgemeindisposition für die Entstehung einer Leukämie schafft. Bei der Beobachtung der Gewerbekrankheiten durch Kohlenwasserstoffschäden und Strahlenschäden werden wir wohl auch hierüber einige Aufschlüsse bekommen, wenn wir die Tuberkulose in den Gesichtskreis der Betrachtungen ziehen.

Wir haben gesehen, wie schwer es ist, einen erbbiologischen Stammbaum bloß einige Generationen zurück zu verfolgen. Aus mehreren Gründen ist es schwer, ein klares Bild zu erhalten:

1. Wird von den Überlebenden immer ein äußerer Anlaß zur Todesursache gestempelt. 2. Können selbst Ärzte und Krankenhäuser uns oft nicht aufschließende Auskünfte geben. 3. Das weite Auseinanderwohnen eines einzigen Geschwisterkreises bringt große Schwierigkeiten, wie in unserem Falle. 4. Krankenhäuser, die in vielen Fällen erst eine einwandfreie Diagnose ermöglichen, werden von der ländlichen Bevölkerung weniger in Anspruch genommen, als von der städtischen. Früher noch mehr als heute. Gerade auf dem Lande sterben also viele Menschen, deren Todesursache selbst vom Arzt in schwierigen Fällen nicht einwandfrei geklärt werden konnte. Gerade bei der Frage der Leukämie haben wir gesehen, wie wichtig die Sicherung der Diagnose durch den autoptischen Befund ist. Der wichtigste Punkt aber, der bei einer erbbiologischen Bestandsaufnahme des deutschen Volkes berücksichtigt werden muß, ergab

sich bei meinem ersten Besuch in der Familie der Patientin. 5. Bei einer Unterhaltung mit der Mutter unserer Patientin kam nach einiger Zeit eine Tochter hinzu, die, sobald sie meine Fragen hörte, in den Ruf ausbrach: „**Wir sind eine erbgesunde Familie.**“

Wir ersehen mithin, wie weit der Gedanke der Erbgesundheit bereits in das Volk hineingetragen ist. Man will erbgesund sein. Für die Gegenwart müssen wir uns deswegen bei der Aufstellung der erbbiologischen Bestandsaufnahme einer großen Gefahr bewußt werden. Durch die Aufklärung, das Bekanntsein mit den erbgesundheitlichen Forderungen droht die Gefahr der Verschleierung irgendwelcher für die Bestandsaufnahme des deutschen Volkes wichtiger Erkrankungen innerhalb einer Familie, in der bereits eine Erbkrankheit auftrat. Diese Gefahr muß von der weiteren Aufklärungsarbeit überwunden werden, um wissenschaftlich wichtige Schlüsse ziehen zu können.

Die im ersten Kapitel erwähnten Angaben E i c h h o r s t s lassen es wünschenswert erscheinen, einmal diese Linie aus dem Jahre 1887 fortzusetzen und die heute bestehenden Kenntnisse über die „Leukämie und Vererbung“ festzulegen. Trotzdem in meinem Falle dieser Nachweis nicht geglückt ist.

4. Die Leukämie und Vererbung.

Bei dem Studium der neuesten Literatur mußten einige Fälle von angeborener Leukämie meine Aufmerksamkeit erregen. Von allen Krankheiten, die gleich oder bald nach der Geburt auftreten, wird man mit Einschränkung wohl in vielen Fällen von hereditär bedingten Krankheiten sprechen dürfen.

Sternberg und Hirschfeld bestreiten bei der Leukämie das Angeborensein überhaupt. Sie behaupten, daß es sich in allen bisher beschriebenen Fällen um Fälle von Hydrops congenitus handele.

Hiergegen wendet sich Büngeler in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. Er weist zunächst einmal darauf hin, daß die beiden Autoren einen Fall, der aus dem Institut Koch, Mannheim, der auf der Marburger Tagung der Westdeutschen Pathologischen Gesellschaft vorgetragen wurde, nicht beachtet haben. Büngeler belegt diesen Fall durch die Sektion einer Frühgeburt mit myeloischer Leukämie, deren Befund in keiner Weise dem Befund des angeborenen Hydrops entspricht. Der Ansicht Büngelers ist Nordmann beigetreten.

Nordmann veröffentlicht zwei Fälle von angeborener myeloischer Leukämie in einer Arbeit „Lymphknoten bei Anämien und Leukämien".

Stranzky weist sogar darauf hin, daß schon klinisch diagnostizierte Fälle von angeborener Leukämie bekannt sind und gibt kurz die anatomischen Befunde eines von ihm beobachteten, vorgestellten und beschriebenen Falles wieder. Alle soeben angeführten Fälle entstammen der Literatur der letzten zwei Jahre. Denken wir dabei an das geringe Auftreten der Leukämie im Verhältnis zu anderen Krankheiten.

Nunmehr möchte ich trotz der Autoren Sternberg und Hirschfeld auf eine von diesen anscheinend übersehene Arbeit aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich hinweisen. Es handelt sich um eine Inaugural-Dissertation aus dem Jahre 1914 von Vollenweider: **„Über familiäres Auftreten von angeborener Leukämie."**

Ein neugeborenes Kind stirbt als drittes der beiden Eltern gleich nach der Geburt, ohne daß bei den beiden ersten Kindern die Ursache für das Absterben aufgefunden war. Die durch die Sektion angenommene Vermutung, daß es sich um eine Leukämie handeln würde, wird durch den histologischen Befund bestätigt. Auch vom zweiten Kind läßt sich noch ein klinischer und anatomischer Befund erreichen. Die Unterschiede, die sich bei der Untersuchung der beiden

Fälle ergeben, sind sehr geringfügiger Natur. Auch beim zweiten Kind handelte es sich um angeborene Leukämie. Ein während der Arbeit verstorbenes viertes Kind ergibt die klinische Diagnose „Anaemia gravis". Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet: „Hochgradige allgemeine Anämie mit frischer Milzschwellung". Wenn es sich in diesem Fall auch um keine Leukämie handelt, so doch um eine Erkrankung des hämatopoetischen Apparates. Das zuerst beschriebene Kind hatte nur sieben Stunden gelebt. Es wird damit eindeutig klargestellt, daß die leukämischen Veränderungen schon im Fötalleben da waren. Die Blutuntersuchungen der Eltern und eines lebenden Geschwisters ergeben keinerlei Anhaltspunkte für eine mögliche Vererbung.

Auf jeden Fall sind die Blutbildungsstätten bereits im Fötalleben für leukämische Erkrankungen disponiert, wie die beiden Fälle von angeborener Leukämie einer nicht leukämischen Mutter deutlich zeigen. Daß ein weiteres Kind derselben Familie an einer hochgradigen Anämie starb, zeigt, daß wir es auch hier mit einer Erkrankung der blutbildenden Organe zu tun haben. Es handelt sich um eine schwere Erkrankung, die den Tod von vier Kindern in ein und derselben Familie zur Folge hatte.

Wir wollen aus diesem Bericht, wie aus den Veröffentlichungen über angeborene Leukämie vor allem für unsere erbbiologische Bestandsaufnahme lernen. Haben wir einmal in einer Familie einen Fall von Leukämie, so wollen wir besonders nach bald nach der Geburt verstorbenen Kindern forschen. In unserem Stammbaum finden wir diese Tatsache in der Ehe der zweitältesten Tochter.

Unbedingt liegt in der Arbeiten V o l l e n w e i d e r s eine vererbte Schwäche des hämatopoetischen Gewebes vor. Ich kann mir nicht vorstellen, daß eine Noxe allein oder eine traumatische Schädigung im Spiele gewesen ist. Und wenn wan sich schon der Annahme B ü n g e l e r s anschließen sollte, daß ähnlich wie bei Hydrops congenitus die angeborene Leukämie auf die Resorption geburtstraumatisch entstandener Eiweißzerfallsprodukte zurückzuführen sei, so glaube ich dennoch sagen zu müssen, daß primär eine Anlageschwäche des hämatopoetischen Apparates vorliegt, die die Überwindung einer im allgemeinen der Frucht nicht schadenden Noxe verhindert. Man könnte sich vorstellen, daß eine erhöhte Sensibilität des hämatopoetischen Gewebes gegenüber gewissen pathogenischen Faktoren vorliegt.

Die reaktive Wucherung des hämatopoetischen Gewebes bei der angeborenen Erythroblastose, dem Hydrops congenitus, mit seiner verstärkten Ausschwemmung von Erythroblasten läßt vermuten, daß dieselben Schäden, die B ü n g e l e r für den Hydrops congenitus verantwortlich machen konnte, unter besonderen Umständen vorwiegend auf die weißen Blutzellen einwirken und eine Myelose hervorrufen. Es scheinen also Übergänge von der Erythroblastose zur Myelose zu bestehen. Hierfür wie für die Leukämie der Erwachsenen

wird das weitere Studium der angeborenen Wassersucht und der Schwangerschaftstoxicosen vielleicht wertvolle Aufschlüsse liefern. Nehmen wir den Standpunkt der Anlageschwäche des hämatopoetischen Apparates an, so können wir uns selbstverständlich vorstellen, daß der eine Organismus mit einer Leukämie, der andere mit einer Erythroblastose reagiert. Also ein individueller Faktor eine Rolle spielt, den man vielleicht mit einer verschiedenen Resistenz oder Sensibilität der hämatopoetischen Organe erklären könnte. Hinzu käme der Angriff irgendeines pathogenen Faktors. Man wird die Leukämie und die Erythrämie nicht als von einander unabhängige Erkrankungen betrachten können. Wir müssen sie zum mindesten als untereinander verwandte Krankheiten auffassen, oder sogar als Formen ein und derselben sich im Knochenmark abspielenden Grundkrankheit. Ansichten dieser Art werden heute von mehreren Autoren verteten.

Die Arbeit über familiäres Auftreten von angeborener Leukämie muß unser Interesse selbstverständlich auf das familiäre Auftreten der Leukämie lenken.

Aus dem Jahre 1932 kann ich einen Fall von chronischer lymphatischer Leukämie bei zwei Brüdern mittleren Alters anführen, den Petri im „Zentralblatt für innere Krankheiten" veröffentlicht hat. Petri hat sechs Generationen zurück in der Familie keine Leukämie feststellen können. Hat er nach Früh- und Totgeburten, nach früh verstorbenen Säuglingen geforscht? Diese Fragen ergeben sich folgerichtig aus der Arbeit Vollenweiders. In dieser Arbeit zeigten wir bereits die Schwierigkeiten einer rückläufigen erbbiologischen Bestandsaufnahme und brauchen wir uns deshalb über das Ergebnis Petris nicht zu wundern.

Wenn nun Steiner 1933 an der Königsberger Klinik unter 259 Leukämiefällen aus den Jahren 1922/23 nur 2 Fälle von familiärer Leukämie findet, so hat diese Veröffentlichung nicht viel gegen das familiäre Auftreten der Leukämie zu sagen.

1. Stehen Steiner die bereits erwähnten Arbeiten Eichhorsts, Vollenweiders, Petris und die noch folgenden Arbeiten Oliveiras und Morawitzs entgegen. 2. Wird man bei den Kranken Steiners bei der Aufnahme der Anamnese gerade den Fragen der Vererbung einen besonderen Wert beigemessen haben? Erst in der Zukunft wird man hier aus den erwähnten Gründen mehr zu sagen haben.

Guilherme de Oliveira bringt 1934 in Virchows Archiv einen Fall einer 39jährigen Frau von „Panmyelose" zur Veröffentlichung, deren Vater auch an einer Leukämie gestorben war. Er schreibt:

> „Es wäre aber doch vielleicht gezwungen, hier ein zufälliges Zusammentreffen anzunehmen. Zum mindesten wäre an eine

erblich übertragene Überempfindlichkeit der blutbildenden Organe gegenüber den in Betracht kommenden pathologischen Faktoren zu denken . . ."

Hier kann nur die erbbiologische Bestandsaufnahme grundsätzlich klären.

Das Studium aller neueren und neuesten Lehrbücher kann uns in dieser Frage, die uns doch gerade auch im Hinblick auf die unsichere Ätiologie interessiert, keine irgendwie brauchbaren Angaben machen. Naegeli schreibt in seiner Auflage von 1931:

„Familiäres Vorkommen der Leukämie wird gelegentlich angegeben. Ich sah Myelose bei einer Frau und beim Bruder chronische Lymphadenose. Bei der erheblichen Zahl leukämischer Erkrankungen muß nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit ein solches Zusammentreffen gelegentlich vorkommen. Barrenscheen sah akute Myelose und beim Bruder Lymphadenose. Hirschfeld zwei Lymphadenosen."

Ich habe absichtlich einmal den genauen Wortlaut aus Naegelis Buch angegeben, um einmal den ungenauen, mangelhaften Wortlaut kundzutun. Ergänzend teile ich noch mit, daß diese Angaben klein gedruckt waren. Wir ersehen also, welchen Wert noch im Jahr 1931 von den maßgebenden Autoren den Fragen der Vererbung beigemessen wurden. Im Handbuch der Inneren Medizin von Bergmann und Staehelin aus dem Jahre 1926, im Strümpel-Seyfarth, und so fort, finden wir nichts über die Frage der Vererbung der Leukämie. So müssen wir uns nicht wundern, wenn auch das Buch von Bauer, Fischer und Lenz uns nur folgende Angabe machen kann:

„Sowohl bei der myeloischen als auch bei der lymphatischen Leukämie ist familiäres Auftreten beobachtet worden."

In den Kreisen der Medizin jedoch beginnt man sich heute umzustellen. So beschäftigt sich Morawitz neuerdings (1933) mit der Frage der Vererbbarkeit der Leukämie. Er beschreibt eine Beobachtung des Auftretens chronischer Leukämie bei zwei Brüdern. Morawitz sagt selbst über diesen Fall:

„Die Krankheitsbilder entsprechen sich bis in Einzelheiten der Lokalisation und des Blutbefundes. Diese Beobachtung, sowie Angaben des Schrifttums machen es wahrscheinlich, daß es sich beim Zusammentreffen mehrerer Leukämiefälle bei Geschwistern (sogenannte familiäre Leukämie, vorwiegend Lymphadenosen) nicht um Zufälligkeiten handelt, daß vielmehr ein familiärer, hereditärer, konstitutioneller Faktor für die Bedeutung leukämischer Erscheinungen von Bedeutung sein kann."

In der Arbeit „Über familiäres Auftreten von angeborener Leukämie" sahen wir neben den Leukämieformen eine Anämie. Nach Morawitz haben auch andere Autoren, wie Strandell und

Lemming und Naegeli auf das familiäre Zusammentreffen verschiedener Blutkrankheiten hingewiesen. Man fand bei Geschwistern Anaemia perniciosa und myeloischer Leukämie oder Lymphadenose und Myelose.

Bei den unter ein und demselben Reiz stehenden Radiologen fand man nach Clerk myeloische wie lymphatische Leukämieformen. Auch dies spricht dafür, daß die Anlage zu einer Erkrankung des hämatopoetischen Apparates vorhanden sein muß, denn nicht alle Radiologen erkranken an einer Leukämie, und wenn sie erkranken, erkranken sie nicht an einer bestimmten Leukämieform.

Interessant ist auf jeden Fall wieder die Tatsache, daß ein und dieselbe Schädigung bei dem einen Menschen eine Myelose, bei dem anderen eine Lymphadenose hervorruft. Eine Anlageschwäche des hämatopoetischen Apparates ist da. Ein individueller Faktor charakterisiert das Krankheitsbild.

Zu dieser Feststellung ist auch Büngeler bei seinen experimentellen Untersuchungen gekommen. Die Mäuse zeigten alle Formen der Leukämien. Er schiebt diese Tatsache auch einem individuellen Faktor zu.

Ellermann hat bei seinen Überimpfungen von Organbrei an Leukämie erkrankter Hühner uneinheitliche Reaktionstypen erhalten. Lymphatische und myeloische Leukämien konnten durch ein und dasselbe Virus erzeugt werden. Wir haben hiermit im Tierreich eine weitere Parallele zu dem uneinheitlichen Komplex der menschlichen Leukämieformen. Außer diesen Zuständen fand man aleukämische Fälle und Fälle, in denen die Anämie klinisch und pathologisch-anatomisch vorherrschte. Wir müssen auch hieraus auf eine nahe Verwandtschaft der Blutkrankheiten schließen.

Im Gegensatz zu alle den Lehrbüchern aus der Zeit nach 1900 muß ich in diesem Zusammenhange wieder den Bericht Eichhorst mit seiner Fülle von Angaben anführen. — Wäre man diesen Weg seit 1887 weitergegegangen, wüßten wir sicherlich heute mehr über die Vererbbarkeit der Leukämie. Wir ersehen, wie gute Beobachter die alten Ärzte waren. Sicherlich wäre man heute schon weiter in der Frage der Heredität der Leukämie, wenn man nicht die Erfahrung eines Eichhorst anscheinend gänzlich unbeachtet gelassen hätte. Der Arbeit des Pathologischen Institutes in Zürich hat man ebenfalls offensichtlich keine Aufmerksamkeit geschenkt. Alle diese Kenntnisse sind in den letzten Jahrzehnten in keiner Weise gefördert worden.

Auch für die Medizin bedeutet das Jahr 1933 eine Zeitenwende. Es ist doch gänzlich unerfindlich, wie eine Dissertation (H. Geuder) aus dem Jahre 1933 „über endogene und exogene Faktoren bei der Entstehung der Leukämie" nichts, auch rein gar nichts Durchschla-

gendes über die Heredität aussagen kann. Man kann es wirklich nur so erklären, daß man den Fragen der Vererbung eben nicht das genügende Verständnis und Interesse entgegenbrachte. Auch 1933 lag die Arbeit Vollenweiders vor, die jedem doch mindestens zum Nachdenken hätte Veranlassung geben sollen.

An dieser Stelle möchte ich betonen, daß ich mich gar nicht krampfhaft bemühen mußte, um wirklich etwas über die Vererbung der Leukämie zu finden. Ich bin einfach über die Angaben in der Literatur „gestolpert", wenn auch im vierbändigen Handbuch der Hämatologie in dieser Richtung keine nennenswerten Angaben vorliegen.

Trotzdem wir noch nicht lange die Medizin vorwiegend unter dem Gesichtspunkt der Vererbung sehen, und deswegen erst noch die Zukunft hier Wertvolles leisten wird, möchte ich mich schon heute für die Möglichkeit auch einer hereditär bedingten Leukämie aussprechen, insbesondere auch im Hinblick auf die Angaben von Eichhorst und Vollenweider.

1. Das familiäre Auftreten von Blutkrankheiten ist schon längere Zeit bewiesen.

2. Die Fälle von angeborener Leukämie sprechen mit Einschränkung ebenfalls für ein hereditäres Moment.

3. Wenn Naegeli schreibt: „Bei der erheblichen Zahl von leukämischen Kranken muß nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit ein solches Zusammentreffen gelegentlich vorkommen", so möchte ich dazu sagen: Die Leukämien kommen gar nicht in erheblicher Zahl vor. Nach Morawitz im Handbuch der inneren Medizin (1927) fand von Limbeck unter 10000 Kranken 35 Leukämiker. Morawitz gibt unter 1000 Kranken 1—2 Leukämiker an. Deswegen muß ein genaueres Studium der Literatur uns geradezu in Erstaunen setzen über die vielen Fälle von erblich bedingter Leukämie.

4. Es sind inzwischen zu viele Fälle von angeborener und familiärer Leukämie veröffentlicht worden, als daß man noch von einem zufälligen Zusammentreffen reden könnte. Die Unterlagen für diese Behauptungen entstammen vorwiegend den Veröffentlichungen von Pathologen. Man sollte doch wohl annehmen, daß es den internen Klinikern leichter als den Pathologen fallen müßte, bei ihren Leukämiebehandlungen geeignetes Material für die Vererbungswissenschaften zu schaffen.

Die Behauptung einer hereditären Leukämie wird einmal ganz sicher durch Aufstellung von Leukämiestammbäumen gestützt werden, besonders wenn sich die Annahme Büngelers bestätigen würde, daß es sich bei den Leukämien um maligne Tumoren handelt, bei denen man die Vererblichkeit in vielen Fällen feststellen konnte.

Für die Leukämiestammbäume ergeben sich folgende Forderungen:

1. Alle Früh- und Totgeburten, wie frühverstorbene Säuglinge müssen in Leukämie verdächtigen Familien seziert werden, um festzustellen, ob eine Leukämie oder eine andere Erkrankung der blutbildenden Organe vorliegt.

2. Allen vorkommenden Blutkrankheiten ist größte Beachtung zu schenken, um vielleicht einmal später über die Beziehungen der Erkrankungen des Blutapparates zu einander Näheres sagen zu können.

3. Blutbilder sind von allen Mitgliedern der Sippe nötig, um kleinste pathologische Abweichungen festzustellen. (Durch allzu große Entfernungen war das in meinem Fall leider nicht möglich. Hätte man an alle den in Frage kommenden Orten zuständige Stellen gehabt, so wäre es natürlich ein leichtes gewesen.) Stoffwechselbeobachtungen würden diese Feststellungen wertvoll ergänzen.

Mit Eindeutigkeit ergibt sich aus der Frage der Vererbbarkeit der Leukämie die **Notwendigkeit einer erbbiologischen Bestandsaufnahme des deutschen Volkes.** Vor allem ersehen wir aber auch, welche Stütze dermaleinst die erbbiologische Bestandsaufnahme für das Wissen um die Krankheiten zu werden verspricht. Sie wird den Arzt fortführen von dem alleinigen Dienst an dem Kranken zum Dienst an dem gesunden Volksgenossen. Eine Forderung, von der bis jetzt nur geredet wurde. Eine Forderung, die in die Tat umgesetzt würde, sobald die erbbiologische Bestandsaufnahme Tatsache würde. Möchten Überlegungen dieser Art dazu beitragen, die erbbiologische Bestandsaufnahme möglichst rasch im deutschen Volke einzuführen.

Zusammenfassung.

Eine Betrachtung unserer Myeloblastenleukämie im Rahmen der Leukosen ergibt:

1. Eine Vakuolenbildung im Kern der Myeloblasten.
2. Eine positive Oxydasereaktion.
3. Ähnlich dem „Hiatus leukämicus" zeigen die Blutbilder steigernd ein Fehlen der verschiedenen Zellformen.
4. Die Diagnose „Myeloblastenleukämie" wurde aus dem Blutbild gestellt und durch den pathologisch-anatomischen Befund gesichert.
5. Der infektiösen Entstehungsursache lassen folgende Punkte einige Beachtung schenken:
   a) Die septische Fieberkurve.
   b) Der gangröse Zerfall der Mandeln und der Submandibulardrüsen.
   c) Die Haut- und Schleimhautblutungen.
6. Aus der Möglichkeit, das spätere klinische Auftreten einer Leukämie an Stoffwechselbeobachtungen vorher erkennen zu können, wurde die Folgerung gezogen, bei den regelmäßigen Blutuntersuchungen aller im Radiologenberuf tätigen Volksgenossen auch den Stoffwechsel festzustellen, um so vielleicht durch die Erkennung und Beachtung von Frühstadien die Kenntnisse von der Leukämie erweitern zu können.
7. Diese Möglichkeit muß auch bei den mit Kohlenwasserstoffdämpfen in Berührung kommenden Volksgenossen erschöpft werden.
8. Im großen Rahmen der erbbiologischen Erfassung unseres Volkes wurde die Notwendikeit der Aufstellung von Leukämiestammbäumen gezeigt:
   a) Wegen verschiedener noch ungeklärter Zusammenhänge wie z. B. des Verhältnisses der Leukämie zu anderen Blutkrankheiten oder der Tuberkulose.
   b) Wegen der Frage der Heredität.
9. Zur Erhaltung von eindeutigen Stammbäumen muß die Forderung der Autopsie zur Sicherung der Todesursachen in den Familien mit Leukämieerkrankungen erhoben werden.
10. Wurde die Schwierigkeit der Aufstellung eines gesundheitlichen Stammbaumes ohne aktenmäßige Unterlagen und autoptische Ergebnisse gezeigt.
11. Aus Gründen der Forschung und der Volksgesundheitsführung wurde auf die dringende Notwendigkeit einer baldigen erbbiologischen Bestandsaufnahme hingewiesen.
12. Es wurde die Möglichkeit einer hereditär bedingten Leukämie ausgesprochen.

Literaturverzeichnis.

1. Jos. Ambros, Inaug.-Dissertation 1893.
2. Baur, Fischer, Lenz, Grundriß der menschl. Erblichkeitslehre 1927.
3. Bloch, Zeitschrift für klinische Medizin, 1932.
4. Brogsitter, Virchows Archiv, 1930.
5. W. Büngeler, Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie, Bd. 42 und 44.
6. Bürger, Münchner med. Wochenschrift, 1933.
   Handbuch der allgem. Hämatologie 2/2, 1932.
7. Efremow, Deutsches Archiv f. klinische Medizin, 1932.
8. Ellermann, Die übertragbare Hühnerleukose, Springer 1918.
9. Eichhorst, Handbuch der spez. Pathologie u. Therapie, Bd. 4, 1887.
10. P. Fritze, Inaug.-Dissertation, München, 1883.
11. H. Geuder, Inaug.-Dissertation, Rostock, 1933.
12. Frieda Günzburg, Inaug.-Dissertation, Zürich, 1905.
13. W. Gohs, Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie 1934, Bd. 46.
14. Halberstädter, Handbuch d. allgem. Hämatologie, 1/2, 1932.
15. Hirschfeld, Medizinische Klinik, 1933.
16. Hueper u. Russel, Zentralblatt f. innere Medizin, 52. Jahrgang.
17. Hülse, Zeitschrift f. innere Medizin, 53. Jahrgang.
18. Jürgens u. Spehr, Zentralblatt f. allgem. Pathologie 1933.
19. Keeser, Medizinische Welt, 1935.
20. Kirch, Münchner medizin. Wochenschrift, 1933.
21. Lexer, Allgemeine Chirugie, 1931.
22. Lignac, Klinische Wochenschrift, 1933.
23. Morawitz, Handbuch der inneren Medizin, 1927.
    Münchner medizin. Wochenschrift, 1933.
24. Moronow, Virchows Archiv, 1929.
25. Fr. v. Müller, Handbuch der allgem. Hämatologie, 1931.
    Münchner medizin. Wochenschrift, 1933.
26. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931.
    Münchner medizin. Wochenschrift, 1933.
    Zeitschrift f. ärztliche Fortbildung 1931/33.
27. Nordmann, Virchows Archiv, 1934.
28. G. de Oliveira, Virchows Archiv, 1934.
29. Petri, Zentralblatt f. innere Medizin, 1932.
30. Steiner, Münchner medizin. Wochenschrift, 1933.
31. Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes, 1925 u. 1927.
32. Stransky, Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie 1932.
33. J. H. Schulz, Therapie der Gegenwart, 1934.
34. Ullrich, Zeitschrift f. Kinderheilkunde, 1932, Bd. 53.
35. Vollenweider, Inaug.-Dissertation, Thalwil, 1914.

Lebenslauf.

Am 14. Februar 1908 wurde ich als Sohn des Arztes S.-R. Dr. Ernst Winckler in Gadderbaum geboren. Nach Besuch der Volksschule ging ich auf das Realgymnasium in Bielefeld. Mit dem Einjährigen-Examen verließ ich diese Schule, um Bauer zu werden, weil ich immer einen Hang zu praktischer Betätigung hatte. Auf Wunsch meiner Eltern machte ich dann im Jahre 1927 eine Aufnahmeprüfung auf die Obersekunda des Realgymnasiums des Ev. Pädagogiums zu Bad Godesberg. An dieser Schule bestand ich Ostern 1930 mein Abitur. Darauf studierte ich sieben Semester in Marburg und vier Semester in München Medizin. Hier bestand ich im Dezember 1935 mein ärztliches Staatsexamen.

München, den 21. Januar 1936. Ernst Winckler.